



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/16, 9/72, 31/415, 31/395</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/27911</p> <p>(43) 国際公開日 1999年6月10日(10.06.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05159</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月16日(16.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/333228 1997年12月3日(03.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 吉田裕光(YOSHIDA, Hiromitsu)(JP/JP) 〒612-0806 京都府京都市伏見区深草開土町33-8 Kyoto, (JP) 伊藤英樹(ITO, Hideki)(JP/JP) 〒598-0071 大阪府泉佐野市鶴原2-9-20 Osaka, (JP) 添田康子(SOEDA, Yasuko)(JP/JP) 〒665-0015 兵庫県宝塚市光ガ丘1丁目14-25 Hyogo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: SOFT-PELLET DRUG AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 軟質ペレット状薬剤およびその製造方法</p> <p>(57) Abstract A soft-pellet drug suitable for inhalation, which is easily handleable in pharmaceutical preparation, does not give the feeling of irritation to a taker, and permits the control of drug particle size distribution at inhalation. The soft-pellet drug can be prepared by dissolving or suspending a medicinal compound having self-agglomerability in a fluid containing a sugar such as lactose, drying the obtained solution or suspension, pulverising the residue of the drying, and shaping the obtained powdery mixture into soft pellets having a mean particle diameter of 100 μm to 1 mm by means of tumbling in a drum tumbler or the like.</p>		

(57)要約

製剤上のハンドリングが容易で且つ服用者に刺激感を与えることなく、吸入時の薬物の粒度分布をコントロールしうる吸入投与に適した軟質ペレット状薬剤を提供する。自己凝集能を有する医薬化合物をラクトースなどの糖含有液に溶解または懸濁させたものを乾燥し、その乾燥物を微粉碎し、次いで、この微粉碎物を転動ドラムに導入して転動させるなどの製法によって平均粒子径 $100\mu\text{m}\sim 1\text{mm}$ の目的とする軟質ペレット状薬剤を得る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レント	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明 細 書

軟質ペレット状薬剤およびその製造方法

5 技術分野

本発明は軟質ペレット状薬剤に関し、詳しくは吸入剤として製剤上ハンドリングが容易で、且つ、服用者にとっても吸入が容易な軟質ペレット状薬剤に関するものである。

10 背景技術

- 吸入薬剤による疾病（例えば、喘息）の予防または治療は、鼻或いは口の呼吸経路に薬物を投与して、気管支への局所的効果或いは肺吸収による全身効果を狙ったものである。従来の粉末状の医薬吸入用製剤としては、単に医薬化合物を微粉碎したものをそのまま、
- 15 或いは微細化した医薬化合物と、例えば、ラクトースのような糖との単なる混合物をカプセルに充填したものが知られており、そのカプセルを吸入用器具に収容してから服用者が吸入する。しかしながら、これらの方法により製造された吸入用製剤は、気管支や肺胞といった部位への薬物の到達量をコントロールするのが困難であるの
- 20 みならず、前者の場合には、粒子が細かいために流動性が悪く、カプセル充填の際に、充填量にばらつきが大きいとか、その接着性のために充填機や吸入器具などへの固着或いは薬物を吸入する際に吸入器具中に噴霧されない薬物の量が多いなどの製剤上の多くの問題があること、及び後者の場合は薬物と共に処方される糖の粒子が大
- 25 きいために服用者の咽頭に刺激を与える場合があることなどが指摘

されている。

従来の技術として、例えば、日本国特許出願公開昭和48年18
420号公報（対応英国特許第1381872号公報）は、0.0
1～10ミクロンの範囲の実効粒度をもつ固体医薬と、80～15
5 0ミクロンの範囲の実効粒度をもつ担体（無機塩類、糖類等）とを
単に混合した吸入投与用組成物を、日本国特許出願公開昭和52年
83920号公報および英国特許第1520247号公報は、少な
くとも90%が10ミクロン以下の粒子径を有する個々の医薬粒子
の凝集体からなり、且つ、10～1000ミクロンの粒子径を有す
10 る吸入投与用軟質ペレットおよびその製造方法を、そして日本国特
許出願公表平成9年504225号公報（対応欧州特許公開第72
1332号公報）は、薬剤の吸入投与に適した凝集塊またはペレ
ットの形成方法をそれぞれ開示しているが、上記の問題点の解消には
いまだ十分とはいえない。

15

発明の開示

本発明は上記観点からなされたものであり、製剤上のハンドリン
グが容易で、且つ、吸入速度を変えた場合でも薬剤噴霧量への影響
は小さく、効率良く薬物が噴霧され、気管支、細気管支、肺胞とい
20 った適応部位に効率良く薬物を送達しうる吸入剤を提供することを
課題とする。

本発明者は上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、自
己凝集能をもつ医薬化合物と糖とを、例えば、溶解または懸濁状態
で混合し、その乾燥物の微粉碎物を転動することによって得られる
25 軟質ペレット状薬剤が上記の問題を解決できることを見出し本発明

を完成した。

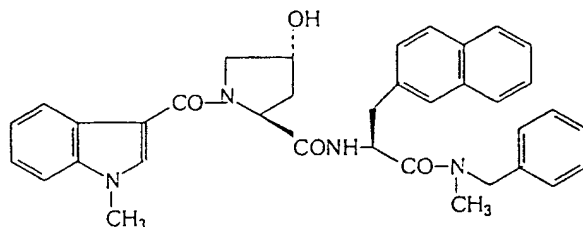
この発明の軟質ペレット状薬剤は、自己凝集能をもつ医薬化合物と糖とを含有するもので、より具体的には自己凝集能をもつ医薬化合物粒子と糖粒子との凝集体からなるものである。この明細書において、自己凝集能をもつ医薬化合物とは、医薬化合物の原体自体が自己凝集能を有するか、またはそれを微細化したものが自己凝集能を有するものをいう。また、軟質ペレット状薬剤とは、平均粒子径が約 $100\ \mu\text{m} \sim 1\ \text{mm}$ のもので、秤量とか吸入器具への充填などの通常のハンドリング操作においては壊れないが、服用時に吸入器具内で目的に応じた粒子の大きさに容易に壊れるものをいう。この発明の吸入剤は上記軟質ペレット状薬剤を用いたものである。

この発明の軟質ペレット状薬剤の製造方法は、糖を溶解した液に自己凝集能を持つ医薬化合物を溶解または懸濁し、その溶解液または懸濁液を乾燥して得られる乾燥物を微粉碎し、その微粉碎物を転動させることを特徴とするものである。別法として、自己凝集能を持つ医薬化合物と糖との均一混合物を微粉碎したもの、あるいは微粉碎した当該医薬化合物に糖を均一に混合したものを転動させることによっても、本願発明の軟質ペレット状薬剤を得ることができる。

20 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態を説明する。本発明の軟質ペレット状薬剤に用いる医薬化合物は自己凝集能を持つもので、例えば、クロモグリク酸二ナトリウム、タクロリムス (FK-506)、ブデソニド、テルブタリン硫酸塩、硫酸イソプロテノール、プロピオン酸ベクロメタゾン、サルブタモール、特開平4-210996号公報

に開示されているニューロキニン拮抗作用を持つ化合物、例えば、
 N^2 - [(4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(1 - メチル - 1 H - イ
 ンドール - 3 - イル) カルボニル] - L - プロリル] - N - ベンジ
 ル - N - メチル - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニンアミド (以
 5 下「化合物 A」という) などを挙げる事ができる。化合物 A は次
 の化学構造式で表される。



本発明に用いる糖としては、例えば、単糖類としてはグルコース、
 ガラクトース、フラクトース、二糖類としてはラクトース、スクロ
 10 ース、マルトースなどである。なかでもラクトースが好適に使用で
 きる。医薬化合物と糖との配合比率は、重量比で 100 : 1 ~ 1 :
 100 の範囲で、好ましくは 10 : 1 ~ 1 : 10、さらに好ましく
 は 5 : 1 ~ 1 : 5 の範囲で変化させることができる。

本発明の軟質ペレット状薬剤の製造方法は、使用する医薬化合物
 15 の溶解特性により、例えば、糖を水に溶解し、そこに例えばエタノ
 ールなどで溶解した医薬化合物を加えて混合するか、または糖を水
 に溶解し、そこに医薬化合物を加えて溶解あるいは懸濁させた後、
 真空乾燥などの手段で乾燥させたものをジェットミルなどの粉碎機
 で、好ましくは 10 μ m 以下に微粉碎した後、得られた微粉碎物を、
 20 例えば転動ドラムに導入し、例えば、ドラム回転数 10 rpm ~ 5

0 r p m、微粉碎物の滞留時間20分～60分、温度は室温の条件下で転動する。この転動操作によって医薬化合物粒子と糖粒子とが凝集して適度な粒子径をもつ軟質ペレット状薬剤が得られる。別の製造方法として、粒子径100 μ m程度の医薬化合物と糖とを均一に混合した後、この混合物を平均粒子径が10 μ m以下になるまで微粉碎し、得られた微粉碎物を転動ドラムに導入し、以下上記記載の方法に準じて目的とする軟質ペレット状薬剤を得ることができる。あるいは、医薬化合物を粒子径が10 μ m以下になるまで微粉碎し、この微粉碎物と糖とを均一に混合した後、これを転動ドラムに導入し、以下上記記載の方法に準じて目的とする軟質ペレット状薬剤を得ることもできる。

このようにして得られる本願発明の軟質ペレット状薬剤の平均粒子径は約100 μ m～1mmの範囲にあるが、吸入器具の性能に適合させて適宜変動させることができる。好ましくは平均粒子径が150 μ m～350 μ mである。このようにして得られる本発明の軟質ペレット状薬剤は硬カプセル等に充填された後、吸入器具に収容され吸入剤として使用される。一方、化合物Aの場合には、強い自己凝集能を有するため、その原末を微粉碎し前記の条件下にドラム内で転動するだけで糖を使用しなくてもハンドリングが容易で噴霧特性に優れた平均粒子径約100 μ m～1mmの軟質ペレット状薬剤が得られることを見出した。この場合には糖の大きな粒子により刺激を受けやすい患者への吸入投与に好適である。

実施例

以下に本発明の実施例を説明する。

実施例 1

化合物 A 5 g を純エタノール 144 g 中に溶解した。これとは別にラクトース 5 g を水 96 g に溶解してラクトース水溶液を得た。次いで、この両者を混合して 250 g の混合溶液を得た。この混合溶液を 40℃ の条件下で真空乾燥して乾燥物を得た。このようにして得た化合物 A とラクトースとの混合物の乾燥物を粉碎後 850 μ m で篩過した。この篩過された化合物 A の微粉碎物を転動ドラムに導入し、室温下で 37 rpm の回転数で 30 分間転動した後、分級し、平均粒子径 180 μ m ~ 350 μ m の化合物 A とラクトースとを含有する軟質ペレット状薬剤を得た。この時の化合物 A とラクトースとの重量比率は 1 : 1 になるように設定した。

実施例 2

化合物 A の乾燥物を微粉碎した後、850 μ m で篩過し、次いで、この篩過された化合物 A 単独の微粉碎物を転動ドラムに導入し、以下実施例 1 の場合と同様の方法で化合物 A のみを含む軟質ペレット状薬剤を得た。

このようにして得られた軟質ペレット状薬剤を硬カプセルに充填し、吸入器具を用いて噴霧特性を調べた。その結果を [表 1] に示す。

20 [表 1]

軟質ペレット状薬剤の噴霧特性

製剤	ラクトース含有		化合物 A 単味	
化合物 A 含量	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
噴出量 (%)	63.6	50.6	78.4	62.4
Respirable Fraction (%)	60.6	72.0	39.6	49.9
Delivered Dose (%)	38.3 (3.83mg)	36.5 (7.29mg)	31.0 (3.10mg)	30.7 (6.14mg)

吸入速度：28.3リットル／分。

測定装置：Dylect社製カスケードインパクター（ガラススロート使用）。

吸入器具：Ehler

- 5 Respirable Fraction：粒子径6.4 μ m以下の化合物A粒子の全噴出量に対する割合（微粒子画分）。

Delivered Dose：噴出された化合物Aの粒度が6.4 μ m以下にある粒子の量の化合物A含有量（例えば10mg）に対する割合（微粒子投与量）。

- 10 さらに、本発明の軟質ペレットの流動性についての測定結果を[表2]に示す。

測定装置はパウダーテスターを用い、各Indexの算出はCarr氏の推奨する方法にしたがった。Carr氏の推奨する方法は、「Chemical Engineering, Vol.18, Jan., 166-167(1965)」に記述

- 15 されている。

[表 2]

本発明軟質ペレットの流動性				
サンプル	[I]	[II]	[III]	[IV]
	Index	Index	Index	Index
5 安息角	12	12	16	2
圧縮度	0	0	0	17
スパチュラ角	12	12	12	17.5
均一度	23	25	23	23
流動性指数	47	49	51	78.5

10 (註) [I] : 局方乳糖

[II] : [I] と [III] の混合物

[III] : 化合物 A の微粉碎物

[IV] : 本願発明の軟質ペレット状薬剤 (乳糖含有)

- 15 上記の測定結果から、本願発明の軟質ペレット状薬剤は、乳糖の配合によって、化合物 A の自己凝集能が緩和された結果、明らかに Respirable Fraction が増加している。さらに、本願発明の軟質ペレット状薬剤は、化合物 A と乳糖との単なる混合物よりも流動性も明らかに優れていることがわかる。また、上記製
- 20 剤に用いた化合物 A の軟質状ペレットにする前の微粉碎物 (乳糖含有) の平均粒子径は $2.5 \mu\text{m}$ であったが、このようにして得られた軟質状ペレットの平均粒子径は $308 \mu\text{m}$ であった (測定方法は篩分け法、分級時間 3 分)。このくらいの大きさの軟質ペレット状薬剤は、秤量や充填する上で非常に扱い易く、且つ、前述の噴霧特
- 25 性の測定結果からも、本願発明の軟質ペレット状薬剤は吸入時には

充分細かくなって吸入に適するものであり、従来の問題点を解決するものである。

実施例 3

- 5 化合物 A 単味の軟質ペレットと化合物 A と乳糖を含む軟質ペレットを用いて、それぞれカスケード・インパクターで吸入速度を変えたときの Delivered Dose を比較測定した。上記軟質ペレットの製造は、化合物 A の微粉碎物と乳糖を均一に混合した後篩過し、転動ドラム内にて転動し分級したものを用いた。化合物 A 単味の軟質ペレットは、乳糖を含まないことを除いては同様の方法で製造した。
- 10 測定結果を表 3 に示す。

[表 3]

吸入速度を変えた場合の Delivered Dose

	化合物 A 単味 40 mg カプセル		乳糖配合 40 mg カプセル	
吸入速度	28.3	60	28.3	60
Delivered Dose	9.5	16.3	11.6	11.1

- 15 乳糖配合 40 mg カプセル：化合物 A 40 mg と乳糖 13.3 mg を含有。

吸入器具：E-haler

吸入速度：L/min

Delivered Dose (5.8 μ m 以下に分布した薬物量)：mg

20

上記測定結果から、医薬化合物のほかに糖を存在させるという本願発明の製剤的工夫によって、薬剤の吸入量が吸入速度に依存しな

くなり、患者の性別、年齢、及び疾患の程度に影響されることが少なく変動の小さい投与量を保証できるという利点にも注目すべきである。

5 実施例 4

タクロリムス（FK506）1 g とラクトース 99 g を均一に混合した後、粉碎を行い 500 μ m で篩過した。この篩過された微粉砕物を転動ドラムに導入し、室温下、20 rpm の回転数で 30 分間転動した後、分級し、平均粒子径 180 μ m ~ 600 μ m のタクロリムスとラクトースとを 1 : 99 の重量比で含有する軟質ペレット状薬剤を得た。

産業上の利用可能性

本願発明で得られる軟質ペレット状薬剤は、慣用の方法で得られる医薬化合物とラクトースとの単なる混合薬剤よりも低い嵩密度を有するので、吸入器具への充填などの際には扱い易いという利点がある。また、服用時には吸入器具、例えば E - h a l e r（Rhone-Poulenc Rorer 社製）中で細かく壊れて吸入に適した粒子の大きさになるという好都合な性質を有するものである。

さらに、本願発明の軟質ペレット状薬剤においては、医薬化合物への糖の配合量を変化させることにより、噴霧時の薬物の粒度分布を制御可能とするものである。また、糖と医薬化合物との配合比率を変化させた場合には、比容の変動が小さい、医薬化合物含有量の異なるペレット状薬剤を製造することが可能であるので、医薬化合物が少量の場合でも充填機や吸入器具の仕様変更が不要であるとい

- う利点も見逃せない。加えて、医薬化合物が水に溶けない場合でも、糖が水に溶けるので使用後の吸入器具中に残存する医薬化合物を水洗により除去できるという利点もある。本願発明は医薬化合物のほかに糖を存在させるという本願発明の製剤的工夫によって薬剤の吸入量が吸入速度に依存しなくなり、患者の性別、年齢、及び疾患の程度に影響されることが少なく、変動の小さい投与量を保証できるという利点にも注目すべきである。
- 5

請求の範囲

1. 自己凝集能をもつ医薬化合物と糖とを含有する軟質ペレット状薬剤。
- 5 2. 医薬化合物が $N^2 - [(4R) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 1 - [(1 - \text{メチル} - 1H - \text{インドール} - 3 - \text{イル}) \text{カルボニル}] - \text{L} - \text{プロリル}] - N - \text{ベンジル} - N - \text{メチル} - 3 - (2 - \text{ナフチル}) - \text{L} - \text{アラニンアミド}$ あるいはタクロリムスから選ばれる請求項1に記載の軟質ペレット状薬剤。
- 10 3. 糖がラクトースである請求項1または請求項2に記載の軟質ペレット状薬剤。
4. 医薬化合物と糖との配合比率が重量比で $100 : 1 \sim 1 : 100$ の範囲にある請求項1乃至請求項3に記載の軟質ペレット状薬剤。
5. 平均粒子径が $100 \mu m \sim 1 mm$ である請求項1乃至請求項4
- 15 に記載の軟質ペレット状薬剤。
6. 請求項1乃至請求項5に記載の軟質ペレット状薬剤を用いた吸入剤。
7. 糖を溶解した液に自己凝集能を持つ医薬化合物を溶解または懸濁し、その溶解液または懸濁液を乾燥して得られる乾燥物を微粉碎
- 20 し、その微粉碎物を転動させることを特徴とする軟質ペレット状薬剤の製造方法。
8. 自己凝集能を持つ医薬化合物と糖との均一混合物を微粉碎したもの、あるいは微粉碎した当該医薬化合物に糖を均一に混合したものを転動させることを特徴とする軟質ペレット状薬剤の製造方法。
- 25 9. $N^2 - [(4R) - 4 - \text{ヒドロキシ} - 1 - [(1 - \text{メチル} - 1H$

ーインドール-3-イル)カルボニル]ーL-プロリル]ーN-ベンジル-
N-メチル-3-(2-ナフチル)ーL-アラニンアミド
あるいはタクロリムスの微粉碎物を転動して得られる平均粒子径
100 μm ~ 1 mm の軟質ペレット状薬剤。

5 10. 請求項9に記載の軟質ペレット状薬剤を用いた吸入剤。

11. N²-[(4R)-4-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ーL-プロリル]ーN-ベンジル-
N-メチル-3-(2-ナフチル)ーL-アラニンアミド
あるいはタクロリムスを微粉碎し、その微粉碎物を転動させるこ

10 とを特徴とする平均粒子径100 μm ~ 1 mm の軟質ペレット状薬剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K9/16, 9/72, 31/415, 31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K9/16, 9/72, 31/415, 31/395

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 91/11179, A1 (National Research Development Corp.), 8 August, 1991 (08. 08. 91) & GB, 2240337, A & EP, 464171, A & US, 5254330, A	1-11
A	WO, 93/17663, A1 (Fisons PLC.), 16 September, 1993 (16. 09. 93) & NO, 9403241, A & EP, 630230, A & US, 5607662, A	1-11
A	JP, 6-339513, A (Bernhard Hugemann), 13 December, 1994 (13. 12. 94) & WO, 9414490, A1 & AU, 9340666, A	1-11
A	JP, 8-291072, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 November, 1996 (05. 11. 96) (Family: none)	1-11
A	JP, 8-291073, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 November, 1996 (05. 11. 96) (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 February, 1999 (16. 02. 99)Date of mailing of the international search report
23 February, 1999 (23. 02. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ A61K9/16, 9/72, 31/415, 31/395		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ A61K9/16, 9/72, 31/415, 31/395		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 91/11179, A1 (ナショナル・リサーチ・ディベロ プメント・コーポレーション), 8日. 8月. 1991 (08. 0 8. 91) & GB, 2240337, A & EP, 464171, A & US, 5254330, A	1-11
A	WO, 93/17663, A1 (ファイソonz・ピエルシー), 1 6日. 9月. 1993 (16. 09. 93) & NO, 9403241, A & EP, 630230, A & US, 5607662, A	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16. 02. 99		国際調査報告の発送日 23.02.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 紹 英 印 4C 8217 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-339513, A (ベンハルト フーゲマン), 13 日. 12月. 1994 (13. 12. 94) & WO, 9414490, A1 & AU, 9340666, A	1-11
A	J P, 8-291072, A (キッセイ薬品工業株式会社), 5 日. 11月. 1996 (05. 11. 96) ファミリーなし	1-11
A	J P, 8-291073, A (キッセイ薬品工業株式会社), 5 日. 11月. 1996 (05. 11. 96) ファミリーなし	1-11